



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Offenlegungsschrift
⑩ DE 43 23 615 A 1

⑤ Int. Cl.⁶:
A 61 K 31/70
A 61 K 7/42

⑳ Aktenzeichen: P 43 23 615.4
㉔ Anmeldetag: 12. 7. 93
㉕ Offenlegungstag: 19. 1. 95

DE 43 23 615 A 1

⑦① Anmelder:
Schreiner, Edelgard, 15234 Frankfurt, DE

⑦④ Vertreter:
Wehlan, H., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anw., 10247
Berlin

⑦② Erfinder:
Erfinder wird später genannt werden

⑤⑥ Für die Beurteilung der Patentfähigkeit
in Betracht zu ziehende Druckschriften:

DE	26 17 919 A1
DD	2 68 157 A1
FR	26 20 024 A1
FR	26 34 374
US	39 37 809
EP	3 79 846 A1
WO	90 00 894
SU	16 97 814
SU	16 85 454

Derwent - Ref. 84-233945;

Derwent - Ref. 84-227814;

JP 59-134706 A. In: Patents Abstracts of Japan,
C-253, November 21, 1984, Vol.8, No.255;

⑤④ Mittel gegen vorzeitiges Altern der Haut

⑤⑦ Die Erfindung betrifft kosmetische Mittel gegen ein vorzei-
tiges Altern der Haut und Mittel, die geeignet sind, biologi-
sche Schäden am menschlichen Körper durch Umweltein-
flüsse zu verhindern und die sich als Strahlen- bzw.
Sonnenschutzmittel verwenden lassen. Diese Mittel enthal-
ten als Wirkstoffe Nukleinsäuren, ihre Bausteine oder ihre
Derivate.

BEST AVAILABLE COPY

DE 43 23 615 A 1

Die Erfindung betrifft kosmetische Mittel, die geeignet sind, biologische Schäden am menschlichen Körper durch Umwelteinflüsse zu verhindern und die sich als Mittel gegen ein vorzeitiges Altern der Haut und als Schutzmittel, z. B. als Strahlen- bzw. Sonnenschutzmittel verwenden lassen.

Die Wirkung von Hautschutzmitteln ist darauf gerichtet, ungünstige Umwelteinflüsse, wie wetterbedingte Strapazierung oder in der Luft enthaltene Schmutzteilechen von den zu schützenden Körperpartien fernzuhalten.

Die Wirkung von Strahlenschutzmitteln besteht darin, den Teil der Strahlung möglichst zu verringern, dem körperschädigende Einflüsse zugeschrieben werden. Das Sonnenlicht der Wellenlänge von 230 bis 400 nm führt nicht nur zur Bräunung der Haut, sondern im Bereich zwischen 230 und 320 nm zu Erythemen und Hautverbrennungen (DE-AS 23 33 305, DE-PS 30 02 304, DE-OS 35 13 928).

Das Altern der menschlichen Haut wird, neben der biologischen Erscheinung des Nachlassens des Bindegewebes, durch ungünstige Umwelteinflüsse, wie Wind- und Witterschäden (Seemannshaut), Austrocknung, Kälte, Luftverschmutzung, Staubteilchen, durch oberflächenaktive Stoffe, Radikalbildner (Treibstoffabgase, Tenside) oder auch durch übertriebene Sonnenbestrahlung beschleunigt (DE-OS 39 38 284). Als eine wesentliche Ursache für eine vorschnelle Alterung der Haut werden Sauerstoffradikale und Strahlen angesehen, die Dicken- und Strukturänderungen in der Epidermis und der Kutis hervorrufen, so daß die kutanen Fasersysteme (elastische und kollagene Fasern) entstehende Verformungen nicht mehr vollständig auszugleichen vermögen (DE-PS 11 04 120, 835 038; J. Soc. Cosmet. Chem. 16 (1965) 275—299).

Ein vorzeitiges Altern der Haut zeigt sich in einer Vergröberung der Hautoberfläche und in einer Veränderung der Hautfarbe. Als äußere Zeichen einer degenerativen Veränderung verlieren die kollagenen und elastischen Fasern des Coriums ihre netzartige Feinstruktur. Durch Hornschichthydratation läßt sich mitunter eine zeitweilige Verbesserung der Oberflächenstruktur der Haut erreichen, doch eine übertriebene Behandlung, etwa durch intensives Massieren oder zu häufiges Anlegen von Leinensamenmasken, kann ein Überdehnen des Bindegewebes zu neuen Faltenbildungen führen.

Auch eine Behandlung mit Organextrakten — Placenta, Kollagen oder Elastin — ist zur Pflege der alternen Haut vorgeschlagen worden (DE-PS 16 56 226, DE-OS 2 85 368, US-PS 3075961), ebenso die Verwendung von Nikotinsäure und ihren Derivaten (DE-PS 11 04 120, 10 19 054). Nach EP-PS 107846 läßt sich durch Verwendung von Uronsäure in kosmetischen Präparaten die Hautrauhigkeit herabsetzen und eine verbesserte Hautglättung erzielen.

Eine der beliebtesten Freizeittätigkeiten stellt, insbesondere in den Sommermonaten, das Sonnenbaden dar. Es soll die Durchblutung anregen, die Stoffwechsel- und Drüsenfunktionen stimulieren und die körpereigenen Abwehrkräfte durch eine Förderung der Vitamin-D-Bildung mit Hilfe der ultravioletten (UV) Strahlen steigern. Seit Ende der siebziger Jahre reifen jedoch Meldungen über wiederholt auftretende Schädigungen der die UV-Strahlung dämpfenden Ozonschicht nicht ab (Ozonloch). Das bedeutet für Sonnenbadende, sich einer ver-

stärkten UV-Strahlung ausgesetzt zu sehen. Bei zu intensiver Sonnenbestrahlung kann es zu Schädigungen der Haut kommen, z. B. zum Sonnenbrand. Obwohl diese Erscheinung in den überwiegenden Fällen nach wenigen Tagen abgeklungen ist, können sich bei wiederholter Überdosis Defekte summieren, die zu chronischen Erkrankungen der Haut führen. Neben Schäden, die oft erst nach längerer Zeit auftreten, wie ein gröberes, lederartiges Hautbild, vorzeitige Hautalterung mit Flecken- und Faltenbildung, werden auch Bindehautentzündungen des Auges und bösartige Entartungen, wie der Hautkrebs, auf eine zu intensive UV-Bestrahlung zurückgeführt.

Durch eine maßvolle Bestrahlungsdauer und die Verwendung von Schutzpräparaten lassen sich Schädigungen der Haut weitgehend vermeiden.

Für Dauerschäden an lebendem Gewebe (z. B. Tumoren), insbesondere der Haut, sind genetische Veränderungen verantwortlich, deren Ursache in der Mutation (erbliche Veränderung) von Basensequenzen der Desoxyribonukleinsäuren (DNA) liegt. DNA ist selbst der wichtigste Bestandteil aller lebenden Zellen.

Die wesentlichste Ursache für Mutationen in der Haut ist die Strahlenbelastung durch UV-Licht. DNA absorbiert UV-Licht im Wellenlängenbereich von 200 bis 300 nm, mit einem effektiven Maximum bei 260 nm.

Im normalen Leben werden über 90% der UV-Strahlenschäden in der DNA durch biologische Reparaturmechanismen wieder eliminiert. Diese Mechanismen verlieren mit zunehmendem Lebensalter an Effektivität (Apoptose; biologischer Zelltod) und unterliegen ihrerseits dem Einfluß genetischer Schäden.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, verbesserte Strahlen-, Sonnenschutzmittel und Mittel gegen vorzeitiges Altern der Haut zu entwickeln. Die Aufgabe wurde erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß Nukleinsäuren, ihre Bausteine oder ihre Derivate eingesetzt werden. Diese erfindungsgemäßen Mittel — Nukleinsäuren und ihre Bausteine bzw. ihre Spaltprodukte oder ihre Analoga, wie Oligonukleotide, Nukleoside, Nukleotide, Nukleobasen, z. B. Adenin, Guanin, Cytosin, Uracil, Thymin, ferner Polynukleotide, Ribonukleotide, Desoxyribonukleotide, Ribonukleoside, Desoxyribonukleoside, Ribonukleinsäure, Desoxyribonukleinsäure, Transfer-RNS, Nukleosid-3'- oder Nukleosid-2'-phosphate, Nukleoproteine (-ide), z. B. Nukleoprotamine und Nukleohistone, Nukleosid- bzw. Nukleotidanaloga, z. B. Nukleosidproteine, Nukleosidanibiotika oder Nukleotidzucker, die Mono-, Di- und Tri-phosphate (MP, DP, TP) der Nukleoside und Desoxy-(d-)nukleo-side Adenosin (A), Guanosin (G), Cytidin (C), Uridin (U), Thymidin (T), wie AMP, ADP, ATP, GMP, GDP, GTP, CTP, UDP, UTP, TTP, (d-)Adp und die Salze der zur Salzbildung befähigten zuvor genannten Verbindungen — sind als Bestandteile von Hautschutzmitteln geeignet, da sie schädigende Einflüsse abschwächen und z. B. Strahleneinwirkungen durch Absorption abfangen. Sie finden in Salben, Cremes, Gelen, Milchen, Ölen oder Lotionen Anwendung. Damit wird eine Substanzklasse als Schutzstoff eingesetzt, die selbst ein natürlicher Bestandteil der Haut ist.

Eine weitere erfinderische Lösung besteht in der Verwendung von Nukleinsäuren, ihren Bausteinen und ihren Derivaten als Mittel gegen ein vorzeitiges Altern der Haut.

Es hat sich überraschenderweise herausgestellt, daß die erfindungsgemäßen Mittel eine vorteilhafte Wirkung auf die Qualität und das Aussehen der Haut aus-

üben.

Eine besondere Betonung verdient die Tatsache, daß den erfindungsgemäß hergestellten Mitteln eine Anti-Hautkrebsfaktor-(Anti-SC-Factor)-Funktion zuzuschreiben ist. Die kanzerogenen Nebenwirkungen anderer Hautschutzmittel und Strahlenschutzstoffe im Tierversuch sind bekannt. Diese Stoffe basieren auf aromatischen und heterocyklischen Verbindungen, die körperfremd sind.

Durch die erfindungsgemäße Verwendung von Nukleinsäuren und deren Derivaten kann auf den gezielten Einsatz anderer strahlenabsorbierender Stoffe in Hautschutzmitteln verzichtet werden. Pharmakologische Wirkungen oder Nebenwirkungen sind von Nukleinsäuren und deren natürlichen Bestandteilen und Folgeverbindungen nicht bekannt.

Möglichen Bedenken bezüglich mutmaßlicher genetischer Nebenwirkungen bei der Applikation von Nukleinsäuren kann dadurch begegnet werden, daß kurzkettige Polymere (Oligomere aus 10 Nukleotiden = Hetero-Oligomere) eingesetzt werden, die nur aus einer einzigen Nukleosid- oder Nukleotid-Spezies bestehen (Homo-Monomere und/oder Homo-Polymere). In jedem Falle einer möglichen Nukleinsäure-Zusammensetzung oder deren Kombination bleibt die Strahlenabsorptionsfähigkeit gleichbleibend abhängig von der Gesamtkonzentration des eingesetzten Nukleinsäure-Derivats.

An Zellkulturen menschlicher Epithelzellen sowie im Tierversuch an neugeborenen Nude-Mäusen haben Bestrahlungsversuche ergeben, daß sich mehr als 60% der beobachteten Hautschäden bei Applikation der erfindungsgemäßen Nukleinsäure-Zubereitungen eliminieren lassen. An Probanden verschiedener Altersklassen sind nach einer halbjährlichen Anwendung der Zubereitungen deutliche Verbesserungen des Aussehens der Haut und ein Rückgang der Faltenbildung zu beobachten.

Die Erfindung soll anhand von Ausführungsbeispielen näher erläutert werden.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

Es werden 0,01 bis 5 Gew.-% haltige Lösungen/Suspensionen von Nukleinsäuren, ihren Bausteinen, ihren Derivaten oder ihren Gemischen hergestellt. Die Herstellung wäßriger Suspensionen erfolgt durch hochtouriges Rühren oder Mischen, auch die Einarbeitung der Lösungen/Suspensionen in Salbengrundlagen. Zur Vermeidung des Abbaus der Nukleinsäuren oder ihrer Derivate durch Enzyme muß die Lösung/Suspension frei von zweiwertigen Kationen sein. Zweckmäßigerweise empfiehlt sich der Zusatz von 1–10 mM Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA), pH 8,0.

Beispiel 2

Nukleinsäuren und ihre Bausteine bzw. ihre Spaltprodukte oder ihre Analoga, wie Oligonukleotide, Nukleoside, Nukleotide, Nukleobasen, z. B. Adenin, Guanin, Cytosin, Uracil, Thymin, ferner Polynukleotide, Ribonukleotide, Desoxyribonukleotide, Ribonukleoside, Desoxyribonukleoside, Ribonukleinsäure, Desoxyribonukleinsäure, Transfer-RNS, Nukleosid-3'- oder Nukleosid-2'-phosphate, Nukleoproteine (-ide), z. B. Nukleoprotamine und Nukleohistone, Nukleosid- bzw. Nu-

kleotidanaloga, z. B. Nukleosidproteine, Nukleosidantibiotika oder Nukleotidzucker, die Mono-, Di- und Triphosphate (MP, DP, TP) der Nukleoside und Desoxy-(d-)nukleo-side Adenosin (A), Guanosin (G), Cytidin (C), Uridin (U), Thymidin (T), wie AMP, ADP, ATP, GMP, GDP, GTP, CTP, UDP, UTP, TTP, (d-)Adp und die Salze der zur Salzbildung befähigten zuvor genannten Verbindungen werden durch hochtouriges Rühren oder Mischen in Lösung gebracht und in herkömmlichen kosmetischen Trägern mit einem Gehalt von 0,01 bis 5 Gew.-% in Form einer Salbe, einer Creme, eines Gels, einer Milch, eines Öls oder einer Lotion zubereitet.

Beispiel 3

Die nach den Beispielen 1 und 2 hergestellten Zubereitungen werden im Tierversuch in einer Weise getestet, die dem Anwender eine Prüfung seiner eingesetzten Zubereitungskombination erlaubt. Grundsätzlich werden neugeborene Nude-Mäuse verwendet. Die Applikation erfolgt durch Bestreichen eines begrenzten Hautareals in der Nackenpartie der Tiere. Anschließend erfolgt eine Bestrahlung mit subletalen Dosen mit Hilfe einer Strahlenquelle im Aufzuchtbehälter oder durch kurzzeitige lokalisierte Bestrahlung einer unbehandelten und einer behandelten Hautpartie. Die Applikation der Nukleinsäure-Zubereitung erfolgt alle 12 Stunden über einen Zeitraum von 20 Tagen. Diese Versuchsanordnung erlaubt die unbeeinträchtigte Aufzucht der behandelten Tiere und eliminiert mehr als 60% der beobachteten Hautschäden, die auf den unbehandelten Hautpartien aufgetreten waren. Es werden Nukleinsäurekonzentrationen von 0,1 bis zu 10 mg/ml in den eingesetzten Applikations-Zubereitungen getestet.

Beispiel 4

Eine Gesichtsbehandlung an fünf freiwilligen Testpersonen im dritten, vierten, fünften, sechsten und siebenten Lebensjahrzehnt mit einer Zubereitung gemäß Beispiel 1 und 2 wird so vorgenommen, daß einmal täglich die Gesichtspartien eingerieben werden. Nach einer Behandlungszeit von drei Monaten war bereits eine vorteilhafte Wirkung auf die Qualität und das Aussehen der Haut unverkennbar. Die Verstärkung dieses Effektes setzte sich bis zum sechsten Monat fort, ohne daß der Lebensstil der Probanden — das Sichaussetzen von Witterungseinflüssen, Sonnenbaden — eine Einschränkung erfahren hätte.

Beispiel 5

An Kulturen menschlicher Epithelzellen, die zur Ausbildung einer Epidermis auf einem Träger geeignet sind, werden wie im Beispiel 3 Bestrahlungsexperimente

- a) nach Oberflächen-Applikation von Zubereitungen gemäß Beispiel 1 und 2
- b) ohne Zugabe der Zubereitungen

durchgeführt.

Die Versuchsergebnisse belegen den an den Versuchstieren nach Beispiel 3 beobachteten Effekt.

Patentansprüche

1. Mittel gegen vorzeitiges Altern der Haut auf der Basis UV-Strahlen absorbierender Verbindungen

und üblicher Verdünnungsmittel oder kosmetischer Träger, enthaltend Nukleinsäuren, ihre Bausteine oder ihre Derivate.

2. Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es als wirksame Verbindungen Nukleinsäuren und ihre Bausteine bzw. ihre Spaltprodukte oder ihre Analoga, wie Oligonukleotide, Nukleoside, Nukleotide, Nukleobasen, z. B. Adenin, Guanin, Cytosin, Uracil, Thymin, ferner Polynukleotide, Ribonukleotide, Desoxyribonukleotide, Ribonukleoside, Desoxyribonukleoside, Ribonukleinsäure, Desoxyribonukleinsäure, Transfer-RNS, Nukleosid-3'-oder Nukleosid-2'-phosphate, Nukleoproteine (-ide), z. B. Nukleoprotamine und Nukleohistone, Nukleosid- bzw. Nukleotidanaloga, z. B. Nukleosidproteine, Nukleosidantibiotika oder Nukleotidzucker, die Mono-, Di- und Tri-phosphate (MP, DP, TP) der Nukleoside und Desoxy-(d-)nukleo-side Adenosin (A), Guanosin (G), Cytidin (C), Uridin (U), Thymidin (T), wie AMP, ADP, ATP, GMP, GDP, GTP, CTP, UDP, UTP, TTP, (d-)Adp und die Salze der zur Salzbildung befähigten zuvor genannten Verbindungen enthält.

3. Mittel nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß es den Wirkstoff in Konzentrationen von 0,01 bis 5 Gew.-% enthält.

4. Verfahren zur Herstellung von Mitteln gegen vorzeitiges Altern der Haut, dadurch gekennzeichnet, daß Nukleinsäuren, ihre Bausteine oder ihre Derivate in Lösung gebracht und daraus physiologisch verträgliche Zubereitungen formuliert werden.

5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß Nukleinsäuren und ihre Bausteine bzw. ihre Spaltprodukte oder ihre Analoga, wie Oligonukleotide, Nukleoside, Nukleotide, Nukleobasen, z. B. Adenin, Guanin, Cytosin, Uracil, Thymin, ferner Polynukleotide, Ribonukleotide, Desoxyribonukleotide, Ribonukleoside, Desoxyribonukleoside, Ribonukleinsäure, Desoxyribonukleinsäure, Transfer-RNS, Nukleosid-3'-oder Nukleosid-2'-phosphate, Nukleoproteine (-ide), z. B. Nukleoprotamine und Nukleohistone, Nukleosid- bzw. Nukleotidanaloga, z. B. Nukleosidproteine, Nukleosidantibiotika oder Nukleotidzucker, die Mono-, Di- und Tri-phosphate (MP, DP, TP) der Nukleoside und Desoxy-(d-)nukleo-side Adenosin (A), Guanosin (G), Cytidin (C), Uridin (U), Thymidin (T), wie AMP, ADP, ATP, GMP, GDP, GTP, CTP, UDP, UTP, TTP, (d-)Adp und die Salze der zur Salzbildung befähigten zuvor genannten Verbindungen eingesetzt werden.

6. Verwendung von Nukleinsäuren, ihren Bausteinen und ihren Derivaten als Mittel gegen vorzeitiges Altern der Haut.

7. Verwendung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die wirksamen Komponenten aus Nukleinsäuren und ihren Bausteinen bzw. ihren Spaltprodukten oder ihren Analoga, wie Oligonukleotiden, Nukleosiden, Nukleotiden, Nukleobasen, z. B. Adenin, Guanin, Cytosin, Uracil, Thymin, ferner Polynukleotiden, Ribonukleotiden, Desoxyribonukleotiden, Ribonukleosiden, Desoxyribonukleosiden, Ribonukleinsäuren, Desoxyribonukleinsäuren, Transfer-RNS, Nukleosid-3'-oder Nukleosid-2'-phosphaten, Nukleoproteinen (-iden), z. B. Nukleoprotaminen und Nukleohistonen, Nukleosid- bzw. Nukleotidanaloga, z. B. Nukleosidprotei-

nen, Nukleosidantibiotika oder Nukleotidzuckern, den Mono-, Di- und Tri-phosphaten (MP, DP, TP) der Nukleoside und Desoxy-(d-)nukleo-side Adenosin (A), Guanosin (G), Cytidin (C), Uridin (U), Thymidin (T), wie AMP, ADP, ATP, GMP, GDP, GTP, CTP, UDP, UTP, TTP, (d-)Adp und den Salze der zur Salzbildung befähigten zuvor genannten Verbindungen bestehen.